



Комитет Российской Федерации по
патентам и товарным знакам

(19) RU (in 2057544

(51) 6 A 61 K 38/21

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21) 5036367/14
10.04.96

(22) 11.02.92 (46)

(71) Научно-производственное предприятие
"Тринита"

(72) Джумиго П. А, Исаев В. А, Павлова Л. А,
Семенова Т. Б.

(73) Научно-производственное предприятие
"Тринита"

(56) Вопросы вирусологии. М. : 1989, N 2, с.
180-183.

**(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ВИРУСНЫХ, ХЛАМИДИЙНЫХ И
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

(57) Изобретение относится к фармакологии.
Препарат для лечения вирусных,
хламидийных и бактериальных инфекций,
приготовлен на основе

интерферона и может быть использован для лечения
инфекций, протекающих на фоне иммунодефицита.
Новизна препарата заключается в том, что он
представляет собой единую лекарственную форму из
смеси интерферона и вещества, обладающего
антиоксидантными свойствами. В качестве этого
вещества используют альфа-токоферола ацетат.
Препарат содержит ингредиенты в следующем
количестве: интерферон 500 000 МЕ, альфа-
токоферола ацетат 0,01 - 0,2 г. Препарат может быть
выполнен в виде ректальной капсулы или свечи и
вводится ректально. Создание единой лекарственной
формы значительно упрощает процесс лечения при
сохранении высокой противовирусной и
антиинфекционной активности препарата. 2 з. п. ф-лы,
2 табл.

Изобретение относится к фармакологии, к лекарственным препаратам на основе интерферона, и может быть использовано для лечения инфекций, вызванных вирусами, хламидиями, бактериями, простейшими и протекающих на фоне иммунодефицита.

Известен комплекс отдельных препаратов для лечения вирусных инфекций, состоящий из интерферона, который вводят ректально в виде водного раствора и витаминов Е и С, которые вводят в виде раствора внутримышечно параллельно с интерфероном. Ректальное введение интерферона не вызывает нежелательных побочных явлений в виде тошноты, головокружения, повышения температуры, как это имеет место при внутривенном, внутримышечном или подкожном введении, и способствует быстрому всасыванию препарата, достижению высокой концентрации его в крови, выпадению барьерной функции печени и удлинению его циркуляции в кровяном русле. Введение параллельно с интерфероном витаминов Е и С-веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, приводит к предотвращению значительного нарушения липидного обмена вследствие интенсификации перекисного окисления липидов, нормализации функционирования системы интерферона и в конечном итоге интенсивному снижению содержания возбудителя инфекций.

Однако, наличие комплекса отдельных препаратов и раздельное их введение больному создает определенные неудобства, усложняет процесс лечения. Кроме того, введение интерферона в виде водного раствора ректально затрудняет его точное дозирование и ведет к потерям при введении препарата из-за возможного затекания водного раствора из прямой кишки в сигмовидную.

Установлено также, что использование в качестве антиоксиданта витамина Е (альфа-токоферола ацетата) приводит при внутримышечном введении его масляного раствора к образованию долго не рассасывающихся инфильтратов олеогранулем.

За прототип принят препарат, содержащий генно-инженерный интерферон и выполненный в виде водного его раствора.

Задачей изобретения является создание единого лекарственного препарата на основе интерферона, обладающего высокой противовирусной и антиинфекционной активностью для лечения вирусных, хламидийных и бактериальных инфекций, и представляющего собой одну лекарственную форму, вводимую одномоментно и единым способом.

Сущность изобретения заключается в том, что препарат для лечения вирусных, хламидийных и бактериальных инфекций, включающий генно-инженерный интерферон, согласно изобретению, дополнительно содержит альфа-токоферола ацетат при следующем соотношении компонентов: Интерферон 500000 МЕ Альфа-токоферола ацетат 0,01-0,2 г.

Альфа-токоферола ацетат является синтетическим препаратом витамина Е и выпускается в виде масляного раствора. Включение витамина С (аскорбиновой кислоты) является нецелесообразным, так как раздражающе действует на слизистую прямой кишки.

Предлагаемый препарат может быть выполнен в виде ректальной желатиновой капсулы, при этом он дополнительно содержит растительное или вазелиновое масло в количестве 1,5-1,8 г.

Препарат может быть выполнен в виде свечи, при этом он дополнительно содержит липофильную основу в количестве 1,0-3,8 г.

Создание единой лекарственной формы, содержащей интерферон и альфа-токоферола ацетат, значительно упрощает процесс лечения и при этом обеспечивает сохранение той же противовирусной активности, которая наблюдается при раздельном введении различными способами отдельных препаратов интерферона и антиоксиданта.

Выполнение препарата в виде ректальной капсулы или свечи позволяет более точно дозировать компоненты, обеспечивает возможность ректального его введения именно в тот отдел кишечника (средний отдел прямой кишки), где обеспечивается наиболее полное всасывание, а также позволит избежать осложнений, возникающих при внутримышечном введении масляного раствора.

Кроме того, установлено, что введение в препарат альфа-токоферола ацетата, обладающего антиоксидантными свойствами, предотвращает разрушение молекулярной структуры интерферона, которая наблюдается при манипуляциях, проводимых в ходе приготовления препарата, а также в результате окисления атмосферным кислородом, что, в свою очередь, обеспечивает стабильность интерферона в готовой лекарственной форме.

Для экспериментальной проверки заявляемого препарата в асептических условиях было приготовлено 7 ректальных капсул и свечей из смесей интерферона с различным содержанием альфа-токоферола ацетата и была проведена их противовирусная активность титрованием по общепринятой методике на культуре ткани диплоидных фибропластов человека М-19. Непосредственно перед титрованием высвобождение веществ из свечей и капсул проводили на магнитной мешалке в 10 мл физиологического раствора в течение 15 мин

при температуре 37 °С. В качестве индикаторного вируса в процессе титрования использовали вирус энцефаломиокардита мышей.

Результаты проверки препарата с различным содержанием альфа-токоферола ацетата приведены в табл. 1.

Таким образом, опытным путем на культуре клеток было установлено, что оптимальное содержание альфа-токоферола ацетата в препарате колебалось от 0,01 до 0,2 г. Именно при таком содержании альфа-токоферола ацетата препарат обладал максимальной противовирусной актив-

ностью.

Предположительно, количество альфа-токоферола ацетата, меньшее 0,01 г не предотвращает частичного разрушения генно-инженерного интерферона в процессе приготовления лекарственных форм. Количество альфа-токоферола ацетата, большее 0,2 г, предположительно подавляет биологическую активность интерферона.

Вышеописанным способом была также проверена противовирусная активность препаратов с различным составом ингредиентов, необходимых для приготовления ректальных капсул и свечей, и в различной их комбинации. В табл. 2 приведены результаты проверки.

Как видно из табл. 2, приготовление препарата, состоящего только из интерферона и твердого жира, ведет к снижению биологической активности интерферона, введение же в состав альфа-токоферола ацетата ведет к его стабилизации, а соединение этой смеси с твердым жиром или растительным маслом не изменяет начальной противовирусной активности этой смеси. Кроме того, использованные дозы ингредиентов в процессе титрования не оказывали токсического влияния на клетки фибропластов М-19.

При выполнении препарата в виде ректальных капсул его готовят следующим образом. Генно-

инженерный интерферон (порошок) в количестве 500 000 МЕ растворяют в 0,5 мл масляного раствора, содержащего 0,01-0,2 г альфа-токоферола ацетата, добавляя при этом детергент для равномерного распределения интерферона в препарате, например твин-80 в количестве 0,06 г. Приготовленную массу тщательно перемешивают. Затем в смесь добавляют масло растительное в количестве 1,0-1,5 г до стандартной массы содержимого капсулы в 1,5-2,0 г. Предварительно желатиновые оболочки капсул формируют маканием. Затем капсулы заполняют приготовленной смесью и запаивают.

При выполнении предлагаемого препарата в виде свечей его готовят следующим образом. Генно-инженерный интерферон в количестве 500 000 МЕ растворяют в 0,5 мл масляного раствора, содержащего 0,01-0,2 г альфа-токоферола ацетата, добавляя при этом 0,06 г твин-80. Приготовленную массу тщательно перемешивают и вливают в расплавленную суппозиторную липо-фильную основу и разливают в формы. В качестве основы используют твердый жир в количестве 1,0-3,5 г, чтобы конечная масса смеси составляла 1,5-4,0 г общепринятая масса ректальных свечей. Температура расплавленной основы не должна превышать 37-40 С для предотвращения разрушения интерферона.

Формула изобретения

1. ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ, ХЛАМИДИЙНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, включающий генно-инженерный интерферон, отличающийся тем, что он дополнительно содержит альфа-токоферола ацетат при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерферон, МЕ 500000 Альфа-токоферола ацетат, г 0,01 0,2

2. Препарат по п. 1, отличающийся тем, что выполнен в виде ректальной желатиновой капсулы, при этом он дополнительно содержит растительное масло в количестве 1,5 1,8 г.

3. Препарат по п. 1, отличающийся тем, что он выполнен в виде свечи, при этом препарат дополнительно содержит липофильную основу в количестве 1,03,5г.

Таблицы

Таблица 1

Количество генно-инженерного интерферона, МЕ	Количество альфа-токоферола ацетата, г	Противовирусная активность препарата, МЕ
500000	0,001	250000
500000	0,01	500000
500000	0,1	500000
500000	0,2	500000
500000	0,3	250000
500000	0,4	250000
500000	0,6	60000

Таблица 2

Состав препарата	Количество ингредиентов	Противовирусная активность препарата
Генно-инженерный интерферон (гаммаферон, реаферон, реальдирон) в растворе	500000 ME	500000 ME
Генно-инженерный интерферон	500000 ME	
альфа-токоферола ацетат	0,1 г	
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,5 г	500000 ME
Генно-инженерный интерферон	500000 ME	
альфа-токоферола ацетат	0,1 г	
твин-80	0,06 г	
растительное масло	1,5 г	500000 ME
Генно-инженерный интерферон	500000 ME	
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,5 г	125000 ME
Генно-инженерный интерферон	500000 ME	
твин-80	0,06 г	
растительное масло	1,5 г	125000 ME
Твердый жир	2,5 г	
твин-80	0,06 г	0
Растительное масло	1,5 г	
твин-80	0,06 г	0
Твердый жир	2,5 г	
альфа-токоферола ацетат	0,1 г	0
Растительное масло	1,5 г	
альфа-токоферола ацетат	0,1 г	0

Summary of Inventor's Certificate 297296

This document describes a method of producing an interferon using filtration of an interferon solution through Sephadex T25.